

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

XELEVIA[®]

Sitagliptina 25 mg – 50 mg – 100 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de XELEVIA 25 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 25 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 30,94 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 30,94 mg; Croscarmelosa sódica 2,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Estearil fumarato de sodio 3,00 mg; Alcohol polivinílico 1,60 mg; Dióxido de titanio 0,966 mg; Polietilenglicol 3350 0,808 mg; Talco 0,595 mg; Óxido de hierro amarillo 0,023 mg; Óxido de hierro rojo 0,008 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA 50 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 50 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 61,88 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 61,88 mg; Croscarmelosa sódica 4,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Estearil fumarato de sodio 6,00 mg; Alcohol polivinílico 3,20 mg; Dióxido de titanio 1,931 mg; Polietilenglicol 3350 1,616 mg; Talco 1,184 mg; Óxido de hierro amarillo 0,061 mg; Óxido de hierro rojo 0,007 mg.

Cada comprimido recubierto de XELEVIA 100 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 100 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 123,8 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 123,8 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg; Estearil fumarato de sodio 12,00 mg; Alcohol polivinílico 6,40 mg; Dióxido de titanio 3,45 mg; Polietilenglicol 3350 3,232 mg; Talco 2,368 mg; Óxido de hierro amarillo 0,491 mg; Óxido de hierro rojo 0,059 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante. Según Código ATC se clasifica como A10BH01 - Droga utilizada en el tratamiento de diabetes - reductor del nivel de glucemia - inhibidor de DPP-4.

INDICACIONES

XELEVIA está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

Como monoterapia

- En pacientes controlados inadecuadamente con la dieta y el ejercicio por sí solos.

Como terapia oral doble en combinación con

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado
- Un agonista PPAR γ (por ejemplo, las tiazolidindionas) en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único,

no proporcionen un control glucémico adecuado.

Como terapia oral triple en combinación con

- Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado
- Un agonista PPAR γ y metformina cuando el uso de agonista PPAR γ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

XELEVIA está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

XELEVIA pertenece a una clase de antihiperoglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas son parte de un sistema endógeno envuelto en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células α pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con elevaciones de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) y de glucosa en ayunas y postprandial. El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas; el cual incrementa la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede llevar a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas

relacionadas estrechamente, DPP-8 o DPP-9, a concentraciones terapéuticas.

En un ensayo de dos días de duración en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Eficacia clínica y seguridad

En general, el control glucémico mejoró con sitagliptina cuando se administró en monoterapia o en terapia de combinación (ver Tabla 1).

Se han realizado dos ensayos para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en monoterapia, logró una mejoría significativa en la HbA_{1c}, en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial a las 2 horas (GPP a las 2 horas) comparada con placebo, en 2 ensayos, uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas. Se observó mejoría de los marcadores indirectos (subrogados) de la función de las células β , tales como HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), relación entre proinsulina e insulina, y medidas del grado de respuesta de las células β en la prueba de tolerancia a la comida con muestras frecuentes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal tras el tratamiento con sitagliptina en ningún ensayo, comparado con una pequeña reducción del peso en los pacientes tratados con placebo.

Sitagliptina 100 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos comparados con placebo en dos ensayos de 24 semanas con sitagliptina como tratamiento adicional, uno en combinación con metformina y el otro en combinación con pioglitazona. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. En estos ensayos, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o placebo.

Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a glimepirida sola o a glimepirida en combinación con metformina. La adición de sitagliptina a cualquiera de los dos, glimepirida sola o glimepirida y metformina, proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina obtuvieron una ganancia modesta de peso corporal comparado con los pacientes tratados con placebo.

Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a pioglitazona y metformina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar tanto en pacientes tratados con sitagliptina como con placebo.

Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (a dosis estable al menos durante 10 semanas) con o sin metformina (al menos 1.500 mg). La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina pre-mezclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no pre-mezclada (acción intermedia/acción prolongada) fue de 44,3 U/día. La adición de sitagliptina a insulina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo.

En un ensayo factorial de 24 semanas controlado con placebo en terapia inicial, sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) logró una mejoría significativa de la glucemia comparada con cualquier monoterapia. La reducción del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina sola o placebo; no hubo cambios frente al valor basal en los pacientes con sitagliptina sola. La incidencia de hipoglucemia fue similar en los grupos de tratamiento.

Tabla 1: Resultados de HbA_{1c} en estudios en monoterapia y con tratamiento de combinación controlados con placebo*

| Ensayo | Media basal de HbA _{1c} (%) | Cambio medio desde el valor basal de HbA _{1c} (%) [†] | Cambio medio en la HbA _{1c} (%) [†] corregido con placebo (IC 95%) |
|---|--------------------------------------|---|--|
| Ensayos en monoterapia | | | |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día [§] (N= 193) | 8,0 | -0,5 | -0,6 [‡] (-0,8; -0,4) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día (N= 229) | 8,0 | -0,6 | -0,8 [‡] (-1,0; -0,6) |
| Ensayos con tratamiento en combinación | | | |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con metformina (N=453) | 8,0 | -0,7 | -0,7 [‡] (-0,8; -0,5) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día a añadida al tratamiento en curso con pioglitazona (N=163) | 8,1 | -0,9 | -0,7 [‡] (-0,9; -0,5) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida (N=102) | 8,4 | -0,3 | -0,6 [‡] (-0,8; -0,3) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glimepirida + metformina (N=115) | 8,3 | -0,6 | -0,9 [‡] (-1,1; -0,7) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina [#] (N=152) | 8,8 | -1,2 | -0,7 [‡] (-1,0; -0,5) |
| Tratamiento inicial (dos veces al día) : Sitagliptina 50 mg + metformina | 8,8 | -1,4 | -1,6 [‡] (-1,8; -1,3) |

| | | | |
|--|-----|--------------------|--------------------------------------|
| 500 mg (N=183) | | | |
| Tratamiento inicial (dos veces al día) [†] : Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178) | 8,8 | -1,9 | -2,1 ‡ (-2,3; -1,8) |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina (+/-metformina) [‡] (N=305) | 8,7 | -0,6 ^{††} | -0,6 ‡ ^{††} (-0,7; -0,4) |

* Toda la población de pacientes tratada (un análisis por intención de tratar).

† Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el estado del tratamiento antihiper glucémico anterior y el valor basal.

‡ p<0.001 comparada con placebo o placebo + tratamiento en combinación.

§ HbA1c (%) en la semana 18.

^{||} HbA1c (%) en la semana 24.

HbA1c (%) en la semana 26.

^{††} Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el uso de metformina en la Visita 1 (si/no), uso de insulina en la Visita 1 (pre-mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal. Las interacciones del tratamiento por estrato (uso de metformina e insulina) no fueron significativas (p > 0.10).

Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con un comparador activo (metformina) para evaluar la eficacia y seguridad de 100 mg sitagliptina una vez al día (N=528) comparado con metformina (N=522), en pacientes tratados con dieta y ejercicio, con un control glucémico inadecuado y que no habían sido tratados con ningún hipoglucemiante (al menos en los 4 últimos meses). La dosis media de metformina fue de 1.900 mg aproximadamente por día. La reducción en la HbA_{1c}, frente al valor basal medio de 7,2%, fue de -0,43 % para sitagliptina y de -0,57 % para metformina (análisis Por Protocolo). La incidencia global de reacciones adversas gastrointestinales que se consideraron relacionadas con el fármaco fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con 12,6 % en los pacientes tratados con metformina. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). El peso corporal frente al valor basal se redujo en ambos grupos (sitagliptina, -0,6 kg; metformina, -1,9 kg).

En un ensayo que comparaba la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o glipizida (una sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado con el tratamiento de metformina en monoterapia, sitagliptina fue similar a la glipizida en la reducción de la HbA_{1c}. La dosis media de glipizida usada en el grupo comparador, fue de 10 mg al día; aproximadamente el 40 % de los pacientes requirieron una dosis de glipizida de < 5 mg/día a lo largo del ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia más pacientes que en el grupo de glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con glipizida (-1,5 frente a +1,1 kg). En este ensayo, la relación entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de la insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9%) fue significativamente menor que la del grupo de glipizida (32,0 %).

Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de

insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. La HbA_{1c} basal fue de 8,74 % y la dosis de insulina basal fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. En la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA_{1c} en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue de -1,31 % en comparación con el - 0,87 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina), una diferencia de - 0,45 % [IC del 95 %: - 0,60; - 0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue de 25,2 % en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) y de 36,8 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina). La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,4 vs 19,1 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave.

Se realizó un ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 o 50 mg una vez al día frente a dosis de glipizida de 2,5 a 20 mg/día en pacientes con deterioro renal moderado a grave. Este ensayo se realizó en 423 pacientes con deterioro renal crónico (tasa de filtración glomerular estimada de <50 ml/min). Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA_{1c} fue de -0,76 % con sitagliptina y -0,64 % con glipizida (análisis por protocolo). En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 o 50 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (6,2 %) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (17,0%). También hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto al cambio en el peso corporal a partir del valor basal (sitagliptina -0,6 kg; glipizida +1,2 kg).

Se realizó otro estudio clínico en el que se comparó sitagliptina 25 mg una vez al día frente a dosis de glipizida de 2,5 a 20 mg/día en 129 pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que estaban en diálisis. Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA_{1c} fue del -0,72 % con sitagliptina y -0,87 % con glipizida. En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 6,3 %; glipizida, 10,8 %).

En otro ensayo clínico realizado en 91 pacientes con diabetes tipo 2 e deterioro renal crónico (clearance de creatinina <50 ml/min), la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina a dosis de 25 o 50 mg una vez al día fueron generalmente similares a placebo. Además, después de 12 semanas, las reducciones medias en la HbA_{1c} (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) y en la GPA (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) fueron generalmente similares a las observadas en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal (ver Propiedades Farmacocinéticas).

El estudio TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA_{1c} de ≥ 6,5 a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe < 30

ml/min/1,73 m². La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de ≥ 75 años de edad y 3.324 pacientes con deterioro renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²).

En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA_{1c} entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32, -0,27); $p < 0,001$.

El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 2).

Tabla 2. Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves

| | Sitagliptina 100 mg | | Placebo | | Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%) | Valor de P † |
|--|---------------------|---|------------|---|---|--------------|
| | N (%) | Tasa de incidencia por 100 pacientes - año* | N (%) | Tasa de incidencia por 100 pacientes - año* | | |
| Análisis de la población por intención de tratar | | | | | | |
| Número de pacientes | 7.332 | | 7.339 | | | |
| Criterio de valoración principal compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable) | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4,2 | 0,98 (0,89–1,08) | <0,001 |
| Criterio de valoración secundario compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) | 745 (10,2) | 3,6 | 746(10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89–1,10) | <0,001 |
| Resultado secundario | | | | | | |
| Muerte cardiovascular | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5,0) | 1,7 | 1,03 (0,89–1,19) | 0,711 |
| Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales) | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81–1,11) | 0,487 |
| Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79–1,19) | 0,760 |
| Hospitalización por angina inestable | 116 (1,6) | 0,5 | 129 (1,8) | 0,6 | 0,90 (0,70–1,16) | 0,419 |

| | | | | | | |
|--|-----------|-----|-----------|-----|------------------|-------|
| Muerte por cualquier causa | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90–1,14) | 0,875 |
| Hospitalización por insuficiencia cardíaca † | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83–1,20) | 0,983 |

* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como $100 \times$ (número total de pacientes con ≥ 1 acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento).

† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.

‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, la C_{max} fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87%. Puesto que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, XELEVIA puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la C_{max} y la C_{24h} con la dosis (la C_{max} tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C_{24h} tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario después de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

Biotransformación

Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79% de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina.

Tras una dosis oral de [C^{14}] sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8.

Los datos *in vitro* muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [C^{14}] sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. La $t_{1/2}$ terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El clearance renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el clearance renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina no inhibió OAT3 (CI₅₀=160 μ M), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 μ M) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

Características de los pacientes

La farmacocinética de sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Deterioro renal

Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de deterioro renal crónico, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con deterioro renal leve, moderado y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos del deterioro renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y deterioro renal leve, moderado y grave (incluso ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional.

Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con deterioro renal leve (TFG ≥ 60 a < 90 ml/min) y pacientes con deterioro renal moderado (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente relevantes, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

En los pacientes con deterioro renal moderado (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con deterioro renal grave (TFG < 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la dosis). Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min (Ver Posología y Forma de administración).

Deterioro hepático

No se precisa un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con deterioro hepático leve o moderado (puntuación de Child-Pugh

≤ 9). No existe experiencia clínica en pacientes con deterioro hepático grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no es previsible que el deterioro hepático grave altere la farmacocinética de sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad. La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) presentaron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % mayores que los pacientes más jóvenes.

Niños

No se han realizado ensayos con XELEVIA en pacientes pediátricos.

Otras características de los pacientes

No se precisa un ajuste de la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC). Estas características no ejercieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis combinado de datos farmacocinéticos de fase I y un análisis de farmacocinética poblacional de datos de fase I y fase II.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez por día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR γ debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR γ y XELEVIA administrarse de forma concomitante.

Cuando XELEVIA se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Si se omite una dosis de XELEVIA, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales

Deterioro renal

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con deterioro renal deben ser controladas.

Para pacientes con deterioro renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), no es necesario realizar ajustes en la dosis.

Para pacientes con deterioro renal moderado (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no es necesario realizar ajustes en la dosis.

Para pacientes con deterioro renal moderado (TFG \geq 30 a $<$ 45 ml/min), la dosis de XELEVIA es 50 mg una vez por día.

Para pacientes con deterioro renal grave (TFG \geq 15 a $<$ 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG $<$ 15 ml/min), incluyendo aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de XELEVIA es de 25 mg una vez por día. El tratamiento se puede administrar sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de la dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar la terapia con XELEVIA y posteriormente periódicamente.

Deterioro hepático

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No se ha estudiado XELEVIA en pacientes con deterioro hepático grave y se debe tener cuidado (Ver Propiedades Farmacocinéticas).

Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que el deterioro hepático grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

XELEVIA puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

XELEVIA está contraindicado en pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto (Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso y Reacciones Adversas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Generales

XELEVIA no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser

informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si se sospecha de pancreatitis, XELEVIA y otros medicamentos potencialmente sospechosos deberían discontinuarse; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con XELEVIA. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia en combinación con otros medicamentos antihiperoglucemiantes

En los ensayos clínicos de XELEVIA en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPAR γ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina en combinación con sulfonilurea o insulina. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver Posología y Forma de administración).

Deterioro Renal

Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a aquellas de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal (Ver Posología y Forma de administración - Deterioro Renal y Propiedades farmacocinéticas).

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con deterioro renal deben ser controladas.

Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido reportes post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento, y algunos de los reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, discontinuar XELEVIA. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide ampolloso

Ha habido reportes post-comercialización de penfigoide ampolloso en pacientes que tomaron inhibidores de DPP-4 incluyendo sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, discontinuar XELEVIA.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el clearance de sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso del deterioro renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con deterioro renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de deterioro renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico.

Los ensayos *in vitro* de transporte mostraron que sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C_{max} de sitagliptina en aproximadamente el 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El clearance renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C_{max} plasmática una media de 18%. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo*.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas (Ver Datos preclínicos de seguridad). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse XELEVIA en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la sitagliptina se secreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en leche materna. XELEVIA no debe ser utilizado por mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de XELEVIA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa XELEVIA en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 3) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia post-comercialización

| Reacción adversa | Frecuencia de la reacción adversa |
|--|-----------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas *† | Frecuencia no conocida |

| | |
|---|------------------------|
| | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Hipoglucemia † | Frecuente |
| | |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Dolor de cabeza | Frecuente |
| Mareo | Poco Frecuente |
| | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Enfermedad pulmonar intersticial* | Frecuencia no conocida |
| | |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Estreñimiento | Poco frecuente |
| Vómitos * | Frecuencia no conocida |
| Pancreatitis aguda †† | Frecuencia no conocida |
| Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante †† | Frecuencia no conocida |
| | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Prurito * | Poco frecuente |
| Angiodema †† | Frecuencia no conocida |
| Erupción cutánea †† | Frecuencia no conocida |
| Urticaria †† | Frecuencia no conocida |
| Vasculitis cutánea †† | Frecuencia no conocida |
| Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson †† | Frecuencia no conocida |
| Penfigoide bulloso* | Frecuencia no conocida |
| | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Artralgia* | Frecuencia no conocida |
| Mialgia* | Frecuencia no conocida |
| Dolor de espalda* | Frecuencia no conocida |
| Artropatía* | Frecuencia no conocida |
| | |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Función renal alterada* | Frecuencia no conocida |
| Insuficiencia renal aguda* | Frecuencia no conocida |

* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

† Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso.

‡ Ver a continuación *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5%, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5% y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades.

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2% en los pacientes tratados con placebo.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana, mientras que el nivel sin efecto corresponde a 19 veces la exposición humana. Se observaron anomalías de los incisivos en ratas con valores de exposición correspondientes a 67 veces la exposición clínica; en base a un ensayo de 14 semanas en ratas, el valor sin efecto para este hallazgo correspondió a una exposición de 58 veces la exposición humana. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. En el perro, a niveles de exposición de aproximadamente 23 veces la exposición clínica, se han observado signos físicos pasajeros relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugirieron toxicidad neural, tales como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos espumosos blancos, ataxia, temblor, disminución de actividad y/o postura encorvada. Además, también se observaron signos histológicos de degeneración ligera o muy ligera de músculos esqueléticos con dosis que dieron lugar a niveles de exposición sistémica correspondientes a aproximadamente 23 veces la exposición humana. El nivel sin efecto para estos hallazgos se observó a una exposición correspondiente a 6 veces la exposición clínica.

Sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana.

Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la rata, probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento.

En un ensayo sobre el desarrollo pre y postnatal realizado en la rata, sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los ensayos de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables (relación leche/plasma de 4:1).

SOBREDOSIFICACIÓN

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de XELEVIA sitagliptina. En un estudio a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no se consideraron clínicamente significativos. No hay experiencia en seres humanos con dosis mayores a 800 mg.

En ensayos clínicos de fase I a dosis múltiple, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal, empleo de monitoreo clínico (incluso la obtención de un electrocardiograma), e instituir una terapia de soporte, si se requiere.

Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. En estudios clínicos, aproximadamente 13,5% de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar la realización de una hemodiálisis prolongada si resulta clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

PRESENTACIONES

XELEVIA 25, 50 y 100 mg se presenta en envases conteniendo 7, 10, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente por debajo de los 30°C, protegido de la luz y la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.597

Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Ltd., Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington, Inglaterra.

INDUSTRIA INGLESA.

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: Jun/2018

0431-ARG-2016-012816

EMA/H/C/0722/WS/1211 – Dic2017